

Macroglobulinemia di Waldenström

Guida alle opzioni terapeutiche:

**Corticosteroidi e farmaci
immunomodulanti**



Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma o cancro del sistema linfatico. Colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B o cellule B che normalmente si trasformano in plasmacellule la cui funzione è quella di produrre immunoglobuline (anticorpi) per aiutare l'organismo a combattere le infezioni. Nella WM, durante gli ultimi stadi della maturazione cellulare si verifica una mutazione maligna delle cellule B, che continuano a moltiplicarsi formando un clone di cellule identiche, primariamente nel midollo osseo, ma anche nei linfonodi e in altri tessuti e organi del sistema linfatico. Queste cellule clonali determinano una sovrapproduzione di un anticorpo di una specifica classe di immunoglobuline denominate IgM.

Al microscopio, le cellule WM presentano sia caratteristiche dei linfociti B che delle plasmacellule, e per questo sono definite "linfoplasmocitiche". Per questo motivo la malattia di Waldenström viene a sua volta classificata come un tipo di linfoma non-Hodgkin chiamato linfoma linfoplasmocitico (LPL). Circa il 95% dei casi di LPL è costituito da WM, ma si tratta comunque di una patologia molto rara: approssimativamente, sono solo 1.800 i casi accertati ogni anno negli Stati Uniti. In genere la WM è un linfoma indolente, caratterizzato da una progressione lenta, che può essere gestito per anni come una patologia cronica.

Le cellule linfoplasmocitiche WM proliferano nel midollo osseo e in altre aree del corpo, interferendo pertanto con il normale funzionamento degli organi. Nel midollo osseo, dove vengono prodotte le cellule del sangue, le cellule WM "rubano spazio" a queste ultime e possono determinare una riduzione dei normali valori dell'emocromo. Le cellule WM possono anche determinare un ingrossamento dei linfonodi, della milza e di altri organi, dando origine a complicazioni.

La sovrapproduzione di IgM può anche causare molti altri sintomi associati alla malattia. Le IgM sono molecole grandi e tendono a rendere il sangue più denso del normale, una condizione che viene definita iperviscosità. A differenza dei normali anticorpi che combattono le infezioni, le IgM prodotte dalle cellule WM non svolgono alcuna funzione utile.

Nonostante i continui e notevoli progressi della ricerca biochimica, genetica e medica, si è ancora lontani dal trovare una cura per la WM. Sono molte le opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti colpiti da WM e prima di intraprendere un qualsiasi trattamento è essenziale valutare attentamente ognuna di esse, avvalendosi del consulto di uno o più medici esperti in questa patologia. È importante che le raccomandazioni sul trattamento siano specifiche e individuali, basate sulle caratteristiche della malattia del singolo paziente.

Con la presente guida alle opzioni terapeutiche non si vuole raccomandare un protocollo specifico. Tali decisioni devono essere prese insieme al proprio medico e dopo essere stati informati sulle raccomandazioni terapeutiche attuali. Il suo scopo principale è quello di fornire alcune informazioni indispensabili a discutere con il proprio medico le diverse opzioni terapeutiche in modo consapevole e di facilitare il processo decisionale.

Corticosteroidi e farmaci immunomodulanti

Guida alle opzioni terapeutiche

A differenza di molti tipi di cancro per i quali la diagnosi e il trattamento precoce sono importanti ai fini della sopravvivenza, la WM offre spesso, anche se non sempre, il lusso di avere tempo: tempo per cercare medici competenti e per richiedere un secondo parere, scelta che si rivela sempre molto utile quando non si capisce o si è in dubbio su come proseguire. Un elenco internazionale di medici con esperienza nel trattamento della WM è mantenuto aggiornato sul sito Internet dell'IWMF [Repertorio di medici WM](#).

Approccio terapeutico

L'obiettivo del trattamento della WM è tenere sotto controllo la malattia, migliorando di conseguenza la qualità e la durata della vita. La presente Guida e altre pubblicazioni della nostra collana Opzioni terapeutiche si concentrano sulle terapie farmacologiche utilizzate per tenere sotto controllo la patologia. Non esiste uno standard unico per il trattamento della WM; al contrario, sono molte le opzioni a disposizione dei pazienti colpiti da questa patologia, incluse le seguenti:

- **Chemioterapia** con agenti alchilanti come clorambucile, ciclofosfamide e bendamustina, o con analoghi nucleosidici come fludarabina e cladribina;
- **Corticosteroidi**, inclusi prednisone e desametasone;
- **Anticorpi monoclonali** come rituximab, ofatumumab e obinutuzumab;
- **Farmaci immunomodulanti**, tra cui talidomide e lenalidomide;
- **Inibitori del proteasoma** come bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **Terapie mirate/inibitori di percorso** che agiscono sulle vie di segnalazione delle cellule B, come ibrutinib ed everolimus, acalabrutinib, zanubrutinib e venetoclax.

Alcuni di questi farmaci possono essere utilizzati come agenti singoli (monoterapia); tuttavia, il ricorso a combinazioni di farmaci è molto più frequente, come dimostrano le migliori risposte globali al trattamento, come terapia iniziale (di prima linea, di induzione o primaria) o come terapia di salvataggio (successiva alla prima recidiva).

Le terapie contro la WM dovrebbero iniziare alla comparsa dei sintomi della malattia e non solo sulla base dei risultati delle analisi del sangue del paziente. Questo principio vale sia per i trattamenti di prima linea che per quelli di salvataggio. Iniziare il trattamento precocemente nel corso della malattia in un paziente asintomatico non aumenta la sopravvivenza e può causare una serie di effetti collaterali sgradevoli se non addirittura gravi; pertanto, il trattamento viene posticipato fino alla comparsa dei sintomi della malattia. Alcuni pazienti possono rimanere stabili e non presentare sintomi per anni.

I seguenti sintomi e condizioni sono considerati un valido motivo per iniziare il trattamento:

- sindrome da iperviscosità (densità del sangue eccessiva dovuta ad alti livelli di IgM);
- anemia (numero ridotto di globuli rossi e concentrazione ridotta di emoglobina) dovuta a infiltrazione di cellule WM nel midollo osseo. L'anemia è la condizione che porta più frequentemente all'inizio del trattamento della WM. In generale, l'indicazione per l'inizio della terapia è un livello di emoglobina inferiore a 10 g/dL;
- una conta delle piastrine inferiore a 100.000 (trombocitopenia) dovuta a infiltrazione nel midollo osseo;
- sintomi costituzionali: debolezza, affaticamento, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso;
- crioglobulinemia sintomatica, malattia da agglutinine fredde e grave neuropatia periferica. L'amiloidosi sistemica deve essere curata anche se asintomatica. Ulteriori informazioni sulle varie condizioni sono disponibili sul sito Internet dell'IWMF alla sezione [Segni e sintomi](#).
- ingrossamento progressivo e sintomatico di linfonodi, fegato o milza;

Corticosteroidi e farmaci immunomodulanti

Guida alle opzioni terapeutiche

- malattia del rene (nefropatia) correlata alla WM;
- masse di cellule WM al di fuori del midollo osseo (masse extramidollari); il trattamento può essere iniziato in base alla collocazione, alla dimensione e alla velocità di crescita delle masse.

Siccome la WM resta una malattia molto eterogenea e ogni caso è diverso dagli altri, pazienti e medici si trovano nella condizione di dover scegliere quale trattamento utilizzare sulla base della situazione individuale del paziente e dello stato della malattia. I criteri da tenere in considerazione includono la presenza di una o più citopenie (produzione ridotta delle cellule del sangue), la necessità di un rapido controllo di una patologia aggressiva, l'età, le comorbidità (presenza di altre patologie croniche), lo stato di salute complessivo, e l'eligibilità per un possibile trapianto autologo di cellule staminali.

In genere le terapie possono essere somministrate in un contesto ambulatoriale o a casa, per via orale, mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea, o ancora per via endovenosa. Alcune richiedono l'assunzione di farmaci specifici il giorno del trattamento o il giorno ad esso precedente per poterne limitare il più possibile gli effetti collaterali. Tradizionalmente le terapie vengono suddivise in cicli di svariate settimane o mesi, a seconda del loro decorso. Alcune delle terapie mirate più recenti, come l'ibrutinib, sono orali e richiedono una regolare assunzione quotidiana o più volte a settimana fino alla ricaduta o alla comparsa di tossicità.

Al di fuori dei trial clinici, la scelta della terapia di salvataggio successiva alla recidiva dipende dalla terapia di prima linea, dalla qualità e dalla durata della risposta raggiunta con tale terapia e da altre variabili come l'età, la tolleranza della terapia iniziale, la candidatura al trapianto di cellule staminali, ecc. Utilizzare nuovamente una monoterapia o una terapia di combinazione di prima linea è ragionevole se il paziente ha ottenuto una risposta che è durata per almeno 2 anni; per i pazienti che hanno avuto risposte più brevi o sono risultati resistenti alla terapia di prima linea, la terapia di salvataggio può consistere in agenti di una classe diversa usati singolarmente o in combinazione.

Al Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM), che si tiene ogni due anni, viene nominata una commissione di esperti di WM a livello internazionale con il compito di aggiornare le raccomandazioni per le terapie di prima linea e di salvataggio per i pazienti affetti da WM. Tali raccomandazioni vengono sviluppate dopo un esame approfondito dei trial clinici sulla WM pubblicati e di quelli in corso. Una serie analoga di linee guida per la buona pratica clinica nel trattamento di WM/LPL viene aggiornata regolarmente dalla Rete oncologica nazionale USA (US National Comprehensive Cancer Network - NCCN[®]), un'associazione non-profit composta da molti dei principali centri statunitensi per il cancro. Le raccomandazioni riportate nella presente Guida al trattamento si basano su entrambe le linee guida.

Il seguente è un resoconto delle classi di farmaci note come **corticosteroidi** e **farmaci immunomodulanti**. Le altre opzioni di trattamento farmacologico sopraelencate sono trattate nelle Guide alle opzioni terapeutiche disponibili sul sito Internet dell'IWMF in [Pubblicazioni e video](#).

Corticosteroidi utilizzati nel trattamento della WM

Corticosteroidi e farmaci immunomodulanti

Guida alle opzioni terapeutiche

I corticosteroidi sono un gruppo di farmaci naturali e sintetici analoghi agli ormoni secreti dalle ghiandole surrenali. I corticosteroidi sono implicati in un'ampia gamma di processi fisiologici, inclusi la risposta allo stress, le risposte immunitarie e la regolazione delle infiammazioni.

I corticosteroidi sono usati raramente come monoterapia nel trattamento della WM. Vengono somministrati frequentemente in combinazione con altre terapie o come pre-trattamento, per aiutare a prevenire reazioni di tipo allergico che possono comparire in alcuni soggetti durante la somministrazione di anticorpi monoclonali quali il rituximab. Gli steroidi, usati singolarmente o in terapia combinata, possono essere utili in soggetti che sviluppano complicanze ematologiche associate alla WM, come la crioglobulinemia, la malattia da agglutinine fredde e la trombocitopenia.

Gli effetti collaterali sono comuni e dipendono dal dosaggio e dalla durata della terapia. Possono includere effetti eccitatori sul sistema nervoso centrale quali euforia, psicosi e insonnia; osteoporosi da steroidi; glaucoma; cataratta; perdita di massa muscolare; un'aumentata suscettibilità alle infezioni; e stimolazione dell'appetito con conseguente aumento di peso. Nonostante i potenziali effetti collaterali di una terapia a lungo termine, nel trattamento della WM l'uso di steroidi è frequente in combinazione con altri agenti chemioterapici, dal momento che vengono somministrati (solitamente) in una terapia a breve termine e risultano avere un'azione sinergica con altri farmaci.

I corticosteroidi più comunemente usati nel trattamento della WM sono il prednisone, il prednisolone e il desametasone. Il prednisone e il prednisolone hanno uguale efficacia. Il prednisone è convertito dal fegato in prednisolone. Per questo motivo e poiché viene assorbito più facilmente, l'utilizzo di prednisolone è da preferirsi in presenza di patologie epatiche. Il desametasone è circa 10 volte più potente del prednisone e solitamente esercita un'azione più prolungata.

Farmaci immunomodulanti (IMiDs) utilizzati nel trattamento della WM

I farmaci immunomodulanti (IMiDs) uccidono le cellule tumorali mediante quattro meccanismi d'azione: tolgono il nutrimento alle cellule tumorali inibendo lo sviluppo dei vasi sanguigni che le alimentano; potenziano le proprietà di eliminazione delle cellule tumorali da parte delle cellule immunitarie dell'organismo, quali i linfociti T e le cellule natural killer; bloccano alcune delle interazioni tra cellule tumorali e altre cellule nel midollo osseo; e sembrano distruggere direttamente le cellule tumorali mediante un meccanismo non ancora del tutto compreso.

I farmaci immunomodulanti utilizzati nelle terapie antitumorali sono a base di talidomide e dei suoi derivati, e sono tutti farmaci orali. I farmaci immunomodulanti sono ancora attualmente inclusi tra le opzioni di trattamento nelle linee guida pubblicate dal consensus panel di IWMF, ma sono stati rimossi dagli elenchi dei regimi preferiti e altri regimi raccomandati delle linee guida NCCN®.

Talidomide (Thalomid)

Sviluppata e commercializzata per la prima volta in Europa come sedativo alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso, la talidomide fu ritirata dal mercato in quanto ritenuta responsabile di malformazioni congenite se assunta da donne in gravidanza. Successivamente, si scoprì che era efficace nel

Corticosteroidi e farmaci immunomodulanti

Guida alle opzioni terapeutiche

trattamento della lebbra e, alla fine degli anni Novanta, risultò svolgere un'attività significativa nel trattamento del mieloma multiplo.

Talidomide è un agente attivo nel trattamento della WM, ma è usata raramente. Aumenta l'efficacia del rituximab in terapia combinata, è stata usata come terapia di prima linea o di salvataggio per pazienti affetti da WM che presentano una significativa soppressione del midollo osseo, e non è tossica per le cellule staminali. Nei pazienti con WM è stato osservato un tasso di risposta globale del 70% con una sopravvivenza libera da progressione di 3 anni. (Per sopravvivenza libera da progressione si intende il periodo durante e dopo il trattamento in cui il paziente vive con la malattia ma non mostra segni o sintomi di progressione della malattia). Gli effetti collaterali includono costipazione, sonnolenza e soprattutto neuropatia periferica. Un dosaggio basso (50-100 mg/giorno) di talidomide riduce il rischio di neuropatia.

Lenalidomide (Revlimid)

La lenalidomide è stata sviluppata nel 2004 ed è usata principalmente nel trattamento di mieloma multiplo, linfoma mantellare e mielodisplasia (produzione insufficiente di cellule del sangue).

In trial clinici di Fase I e II, la lenalidomide è stata utilizzata singolarmente a dosaggi bassi (partendo con 15 mg) in 17 soggetti affetti da WM già sottoposti a trattamenti precedenti. Al dosaggio massimo testato di 20 mg, sono comparse tossicità dose-limitanti; pertanto, la dose di lenalidomide scelta per i test successivi è stata di 15 mg/giorno per 21 giorni su 28. Il 50% dei pazienti ha completato un anno di trattamento e il tasso di risposta globale è stato del 29%, con tutte le risposte ottenute tra il nono e il dodicesimo ciclo. Tre pazienti hanno presentato un "flare" di IgM, ovvero un aumento transitorio delle IgM. Gli effetti collaterali di grado 3 o superiore (severi) più frequenti sono stati anemia nel 14% e neutropenia (numero ridotto di leucociti neutrofili) nel 43% dei casi.

La combinazione formata da lenalidomide (25 mg/giorno per 21 giorni seguiti da una sospensione di 7 giorni) e rituximab è stata studiata in 16 pazienti affetti da WM, 12 dei quali non sottoposti a cure precedenti. Il tasso di risposta globale è stato del 50% e si è registrato un solo caso di neuropatia. Tuttavia, l'88% dei soggetti ha presentato un brusco calo di ematocrito, che si è verificato nonostante la riduzione di lenalidomide a 5 mg/giorno. Inoltre, è stato registrato un flare delle IgM, che in alcuni pazienti ha richiesto la plasmaferesi.

Pomalidomide (Actimid o Pomalyst)

La pomalidomide è stata approvata nel 2013 per il trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario.

La combinazione di pomalidomide, desametasone e rituximab (terapia PDR) è stata studiata in pazienti affetti da WM già sottoposti a trattamenti precedenti nell'ambito di un piccolo trial clinico di Fase 1 a dosi crescenti. Dei 7 pazienti coinvolti, tre (43%) hanno sperimentato una risposta maggiore. Il tempo mediano di risposta è stato di 2,1 mesi. Tre pazienti sono stati sottoposti a plasmaferesi in seguito a un flare delle IgM, che ha portato a una sospensione del protocollo terapeutico. La durata mediana della risposta è stata di 15,1 mesi.

Ringraziamenti

L'IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dal Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM) e dalla Rete oncologica nazionale USA (NCCN[®]) all'oggetto della presente pubblicazione. L'IWMF ringrazia anche il Dr. Robert A. Kyle, MD per la revisione di questo documento.

Cos'è l'IWMF

La International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström - IWMF) è un'organizzazione non-profit fondata da pazienti e guidata da volontari (rientra nella categoria statunitense delle organizzazioni senza scopo di lucro 501(c)(3)) con un'importante missione: dare coraggio e sostegno reciproco alla comunità dei pazienti affetti dalla macroglobulinemia di Waldenström e a chiunque sia interessato a questa malattia; fornire informazioni e programmi formativi che approfondiscano e diano spazio alle preoccupazioni dei pazienti; promuovere e sostenere la ricerca per migliorare le terapie e giungere finalmente a una cura.

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström, sui servizi e sul supporto offerti dall'IWMF e dalle organizzazioni ad essa affiliate sono disponibili sul sito www.iwmf.com.

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova a 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo info@iwmf.com.

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i malati a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Settembre 2016, Aggiornato in gennaio 2019